

王思宇,张迎红,刘林秀,等. 三种术式大鼠肝外型胆汁淤积模型的对比研究[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(10): 14-20.
Wang SY,Zhang YH,Liu LX, et al. Comparison of three surgical models of extrahepatic cholestasis in rats[J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(10): 14-20.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 10. 003

三种术式大鼠肝外型胆汁淤积模型的对比研究

王思宇^{1,2},张迎红³,刘林秀³,鲁仁财²,何 宏²,王绍波^{2*}

(1.昆明医科大学,昆明 650500; 2.云南省第一人民医院 PET-CT 中心,昆明 650100;
3.云南省第一人民医院病理科,昆明 650100)

【摘要】 目的 利用血清学、影像学及病理学评价3种术式大鼠肝外型胆汁淤积模型造模方式的优缺点。**方法** 将15只雌性SD大鼠随机分为传统组、改良组及电刀组,分别采用胆总管结扎法($n=5$)、肝门区肝总管缝扎法($n=5$)及胆总管高频电刀电凝法($n=5$)进行胆汁淤积手术造模,术前及术后进行CT平扫及体重测量,比较肝密度、胆管直径;术后7d3组大鼠进行采血,测量谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL);采血结束后麻醉过量法处死大鼠,取部分肝组织使用4.2%~5.2%福尔马林溶液固定,石蜡切片HE染色观察病理学变化。**结果** 3组大鼠造模后7d均出现不同程度的肝损伤及胆汁淤积。传统组较电刀组AST、TBIL、DBIL高($P<0.05$),传统组较改良组AST、ALT、TBIL、DBIL高($P<0.05$);传统组及电刀组ALT、改良组及电刀组AST、ALT、TBIL、DBIL之间比较均无统计学差异($P>0.05$);病理学可见传统组在三组中胆管增生、胆管壁增厚程度最严重,改良组程度最轻,电刀组居于两者之间;CT扫描传统组扩张肝外胆管内径大于改良组和电刀组($P<0.05$),改良组及电刀组两组之间胆管直径无统计学差异($P>0.05$);传统组肝CT值与术前比较明显减低($P<0.01$),改良组和电刀组肝CT值较术前均无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 电刀法及改良法均较有效的延长大鼠胆汁淤积的病程,可以更好的模拟人部分肝外胆汁淤积类疾病,为动态观察胆汁淤积病理过程提供了可能。

【关键词】 胆汁淤积模型;胆总管结扎;肝总管缝扎;胆总管电凝法;大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 10-0014-07

Comparison of three surgical models of extrahepatic cholestasis in rats

WANG Siyu^{1,2}, ZHANG Yinghong³, LIU Linxiu³, LU Rencai², HE Hong², WANG Shaobo^{2*}

(1. Kunming Medical University, Kunming 650500, China. 2. PET-CT Center, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650100. 3. Department of Pathology, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650100)

【Abstract】 Objective To evaluate the advantages and disadvantages of three surgical models of extrahepatic cholestasis in rats using serological, imaging, and pathological examinations. **Methods** Fifteen female Sprague Dawley rats were randomly divided into traditional, modified, and electrocoagulation groups. The surgical models were bile duct ligation ($n=5$) (BDL), modified hepatic duct ligation (HDL) ($n=5$), and choledochal electrocoagulation (CE) ($n=5$), respectively. Preoperative and postoperative computerized tomography (CT) scans were performed to compare changes in liver density and bile duct diameter. Blood samples were collected 7 d after surgery, and aspartate aminotransferase

【基金项目】 云南省“万人计划”青年拔尖人才项目(YNWR-QNBJ-2018-243);云南省卫生高层次人才(医学学科带头人)(D-2018011);国家自然科学基金项目(81760306);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2018FE001(-291))。

【作者简介】 王思宇(1993—),男,住院医师,研究方向:PET/CT与分子影像学。E-mail:892519750@qq.com

【通信作者】 王绍波(1980—),男,副教授,硕士研究生导师。研究方向:PET/CT与分子影像学。E-mail:wshbo_98@163.com

(AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), and direct bilirubin (DBIL) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. All rats were sacrificed using excessive anesthesia after blood collection, part of the liver was collected and fixed with 4% formalin solution, and pathological changes observed using paraffin section hematoxylin and eosin staining. **Results** Different degrees of liver injury and cholestasis were observed 7 d after surgery in all three groups. AST, TBIL, and DBIL were higher in the BDL group than in the CE group ($P < 0.05$). AST, ALT, TBIL, and DBIL were higher in the BDL group than in the HDL group ($P < 0.05$). There was no significant difference in ALT between the BDL group and CE group ($P > 0.05$), and no significant difference in AST, ALT, TBIL, and DBIL between the HDL group and CE group ($P > 0.05$). Pathology showed that biliary hyperplasia and biliary wall thickening were most serious in the BDL group, least serious in the HDL group, and moderate in the CE group. CT showed that the extrahepatic bile duct diameter was larger in the BDL group than in the HDL and CE groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the HDL and CE groups ($P > 0.05$). Liver CT value decreased after surgery in the BDL group ($P < 0.05$), and showed no significant difference after surgery between the HDL and CE groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Both the CE and HDL models effectively prolonged the course of cholestasis in rats, and better simulated human extrahepatic cholestasis diseases, suggesting their utility for dynamic observation of the course of cholestasis.

【Keywords】 cholestasis model; bile duct ligation; modified hepatic duct ligation; choledochal electrocoagulation; rat

胆汁淤积性疾病(cholestatic disease, CD)是人类常见的肝胆疾病之一。导致 CD 的原因有很多,大致分肝外型及肝内型。肝内型 CD 又分为肝细胞型及肝内胆管型^[1],该类动物模型大多由药物诱导^[2-5],造模方式较为成熟,成功率也较高。肝外型大多以手术结扎胆管的方式^[6-7],主要术式包括传统法(胆总管结扎法)、改良法(肝门区肝总管缝扎法)及电刀法(胆总管高频电刀电凝法)。

目前,三种术式制作大鼠 CD 模型效果的对比研究尚不充分,本研究拟综合分析血清学、影像学及病理学变化,评价三种术式 CD 模型的优缺点。

1 材料和方法

1.1 实验动物

15 只 1 月龄的 SPF 级雌性 SD 大鼠,体重 190~210 g,均购自昆明医科大学实验动物中心[SCXK(滇)K2015-0002]。饲养条件为温度 20℃~25℃,湿度 40%左右,12 h 光照 12 h 黑暗交替,自由饮食和饮水。所有大鼠适应正常饮食 2 周后,随机分为 3 组进行手术造模,分别为传统组(胆总管结扎法, $n=5$)、改良组(肝门区肝总管缝扎法, $n=5$)及电刀组(胆总管电凝法, $n=5$)。饲养及手术场地、设备均由昆明医科大学实验动物中心提供[SYXK(滇)K2015-0002]。本研究由昆明医科大学实验动物管理委员会批准(KMMU2020008),所有操作均符合动物伦理学要求,并遵循实验动物 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

麻醉药品为速眠新 II(长沙拜特生物科技研究有限公司,批准文号:兽药字 180121777),规格为

每支 2 mL;抗生素为兽用硫酸庆大霉素注射液(山西省芮城科龙兽药有限公司,批准文号:兽药字(2016)040191504),每支 2 mL;手术器械均购于新华手术器械有限公司;兽用高频电刀(合肥金脑人光电仪器有限责任公司,型号为 DK-A);小动物手术台(南昌市山力畜牧器械有限公司);恒温动物饲养箱(北京福意联医疗设备有限公司);CT 扫描仪为 Philips Ingenuity TF PET/CT 64 排螺旋 CT,配备有 Philips IntelliSpace Portal v7.0.4.20175 图像后处理工作站。

1.3 实验方法

1.3.1 手术准备

15 只大鼠术前禁饮禁食 12 h,麻醉均使用速眠新 II 每只 0.1 mL 肌肉注射进行麻醉,约 10 min 左右大鼠进入麻醉状态,常规术前行 CT 扫描;迅速腹部及背部备皮,0.9% NaCl 溶液沾湿背部皮肤,置于小动物手术台,固定四肢,背部放置高频电刀负极板,连接好电刀负极板、正极单极电刀及脚控板。

1.3.2 造模方法

常规消毒铺巾,取剑突下腹正中纵切口,切口长度为 3 cm,切开皮肤暴露皮下结缔组织及肌层,小弯钳轻提起切口两边皮肤,中弯钳钝性分离皮下疏松结缔组织,使皮肤及肌层分离;蚊式钳轻提起肌肉,组织剪剪开肌层进入腹腔,寻找十二指肠大乳头及胆总管,游离胆总管及肝门区肝总管。

传统手术组(Conventional group)($n=5$):将游离出的胆总管的近端及远端双重缝线结扎,检查有无胆漏及活动性出血。

改良手术组(Modified group)($n=5$):将游离出

的肝门区肝总管进肝门处缝线结扎,检查有无胆漏及活动性出血。

电刀手术组 (Electrocoagulation group) ($n=5$): 蚊式钳轻夹起胆总管,远离周围组织,单极电刀电凝模式,功率 20 w 轻触碰蚊式钳约 1~2 s,观察到触碰到蚊式钳的胆总管稍变白,检查有无胆漏及活动性出血。

确认无胆漏及活动性出血后,逐层连续缝合法关腹,放置于恒温箱内等待苏醒;每只大鼠结束手术后均肌肉注射 0.3 mL 硫酸庆大霉素注射液,连续给药 3 d;所有大鼠造模后继续饲养 7 d,7 d 之内饮食、湿度、温度及光照等饲养条件同术前。

1.3.3 CT 扫描方法

在大鼠手术造模第 7 天时在速眠新 II 麻醉下称重后进行 CT 扫描,扫描方案及重建参数:管电压:140 KV,管电流:300 mAs,螺距:0.329,FOV:100 mm,矩阵:1024;重建方案为:层厚:0.67 mm,层距:0.67 mm,重建模式:Standard, Filter: Y-Sharp (YC), Enhancement:0.00, Windowing: C75, W325。所有图像传输至 Philips IntelliSpace Portal 工作站,手动测量扩张胆管直径;于肝实质内手动勾画圆形 ROI 以测量肝 CT 值均值,勾画 ROI 时,避开大血管及扩张胆管。

1.3.4 血清学检查

扫描结束后采用断尾采血,接肝素锂抗凝管采血管,待收集约 3 mL 全血后停止收集;所有采血管放入低速离心机,3500 r/min 15 min 后,巴氏吸管收

集上层血浆,装入 EP 反应管,所有血浆 2℃~8℃ 保存,等待送至昆明金域医学检验所,采用 ELISA 法测量 AST、ALT、TBIL、DBIL。

1.3.5 病理学检查

所有大鼠采血结束后统一麻醉过量法处死,取肝三角叶采用 4.2%~5.2% 福尔马林自封袋固定约 48 h,送至云南省第一人民医院病理科进行石蜡切片 HE 染色。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件包进行统计分析,采用 Graphpad 8.3 绘制图形,符合正态分布的计量资料用平均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差 (One-way ANOVA) 分析;进一步两两比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

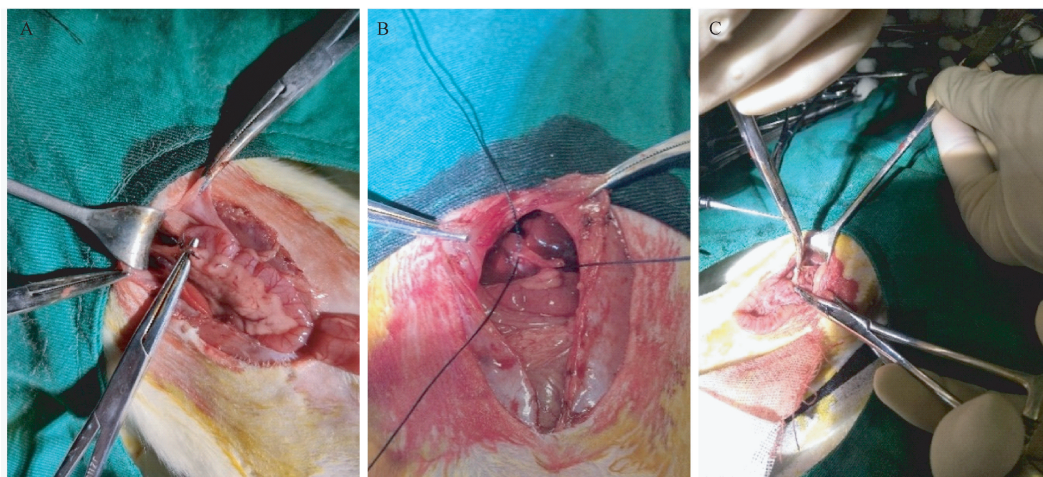
2 结果

2.1 一般情况

所有 3 组大鼠造模手术操作均成功 (图 1);传统组大鼠活动减少,皮毛变暗、变黄,尿液呈金黄色,粪便颜色明显变浅,术后第 3 天发现传统组大鼠死亡 1 只。一只传统组大鼠手术切口可见淡黄色渗液漏出;其余两组之间大鼠行为及状态无明显差异,粪便颜色稍变浅;术后第 7 天处死后 3 组动物均未见胆漏发生。

2.2 血清学表现

肉眼观察到传统组血浆颜色较其他两组明显



注:A:传统组(胆总管双重结扎法);B:改良组(肝总管缝扎法);C:电刀组(电刀电凝胆总管法)。

图 1 三种术式大鼠胆汁淤积模型造模方法

Note. A, Conventional group (Bile duct ligation). B, Modified group (Modified hepatic duct ligation). C, Electrocoagulation group (Choledochal electrocoagulation).

Figure 1 Three surgical methods for modeling cholestasis model in rats

变黄。3 组大鼠 AST、ALT 均上升,以传统组最为明显;传统组较电刀组 AST、TBIL、DBIL 高,差异有统计学差异 ($P<0.05$),两组 ALT 无统计学差异 ($P>0.05$);传统组较改良组 AST、ALT、TBIL、DBIL

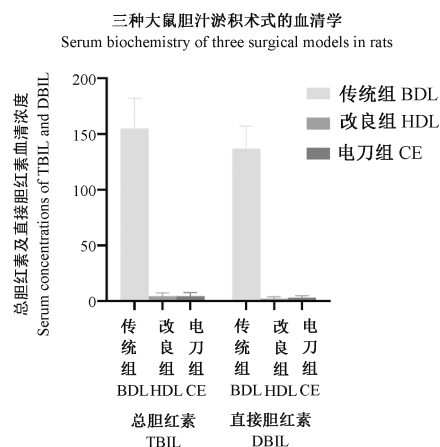
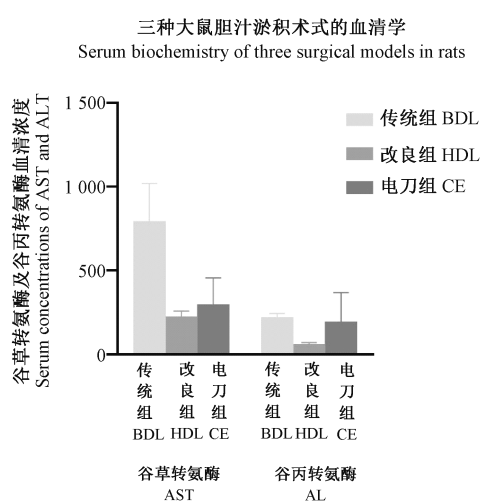
高,差异有统计学差异 ($P<0.05$),且 ALT 差异明显 ($P<0.01$);改良组及电刀组 AST、ALT、TBIL、DBIL 之间比较均无统计学差异 ($P>0.05$)。(表 1、图 2)

表 1 三种大鼠手术胆汁淤积模型血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serology of three models of cholestasis in rats

组别 Groups	n	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)
传统组 Conventional group	4	796.3 $\pm$ 223.4	223.0 $\pm$ 21.8	155.2 $\pm$ 27.1	137.0 $\pm$ 20.0
改良组 Modified group	5	224.2 $\pm$ 33.4*	60.2 $\pm$ 9.2**	4.2 $\pm$ 3.1*	2.1 $\pm$ 1.7*
电刀组 Electrocoagulation group	5	297.6 $\pm$ 157.7*	195.8 $\pm$ 172.1	4.4 $\pm$ 3.1*	3.1 $\pm$ 1.6*

注:与传统组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

Note. Compared with conventional group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.



注:传统组;胆总管双重结扎法;改良组;肝总管缝扎法;电刀组:电刀电凝胆总管法。

图 2 三种术式大鼠胆汁淤积模型造模第 7 天血清学指标情况

Note. Conventional group, bile duct ligation. Modified group, modified hepatic duct ligation. Electrocoagulation group, choledochal electrocoagulation.

Figure 2 Serological status of three surgical models of cholestasis in rats at 7 days after surgery

2.3 病理学表现

传统组大鼠在取肝组织样本可发现胆管扩张明显(图 3),其余两组大鼠肉眼可见胆管轻度扩张,但不明显。

病理切片可见传统组在三组中胆管增生、胆管壁增厚程度最严重,改良组程度最轻,电刀组居于两者之间(图 4)。

2.4 影像学表现

术前扫描所有大鼠胆管均未见显示。术后 7 d CT 平扫可见所有大鼠肝外胆管均扩张,3 组胆管内径比较有统计学差异 ($P<0.05$),进一步两两比较显示,传统组扩张胆管内径均大于改良组和电刀组 ($P<0.05$),改良组及电刀组两组之间胆管直径无统计学差异 ($P>0.05$)。

术前 3 组大鼠之间肝 CT 值比较无统计学差异 ($P>0.05$)。术后 7 d 肉眼可见传统组肝密度下降,传统组肝 CT 值与术前比较明显减低 ($P<0.01$),改良组和电刀组肝 CT 值较术前均无统计学差异 ($P>0.05$) (表 2、图 5)。



注:取肝样本可发现传统组大鼠胆管扩张明显,箭头:扩张胆管。

图 3 传统组大鼠肝样本取材

Note. Liver samples were taken and it was found that bile duct dilatation was obvious in the conventional group. Arrow, bile duct dilatation.

Figure 3 Liver samples were taken from the conventional group

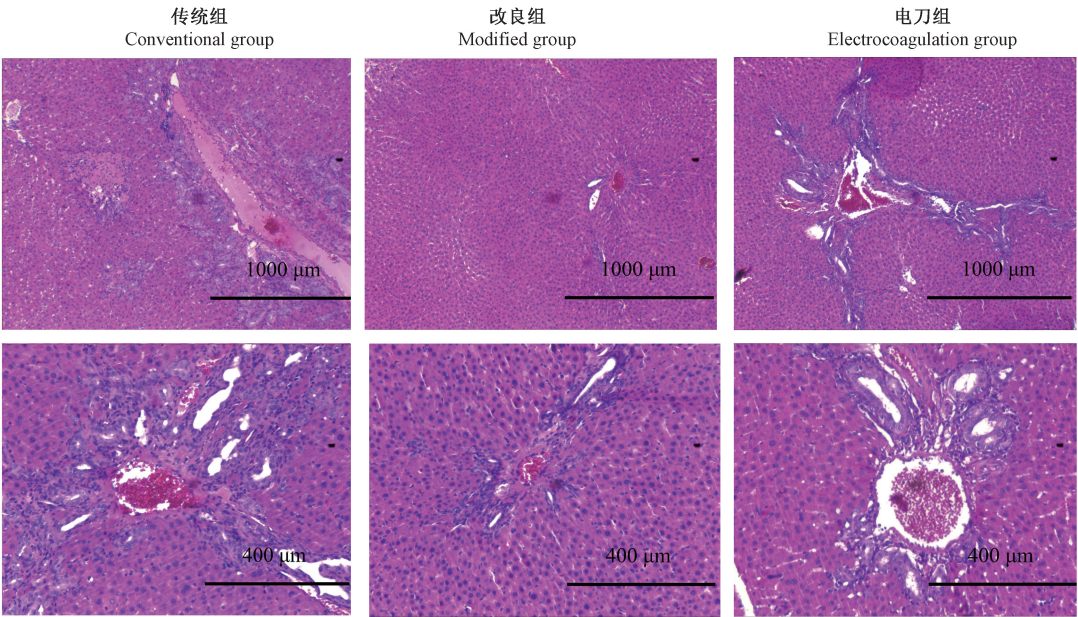
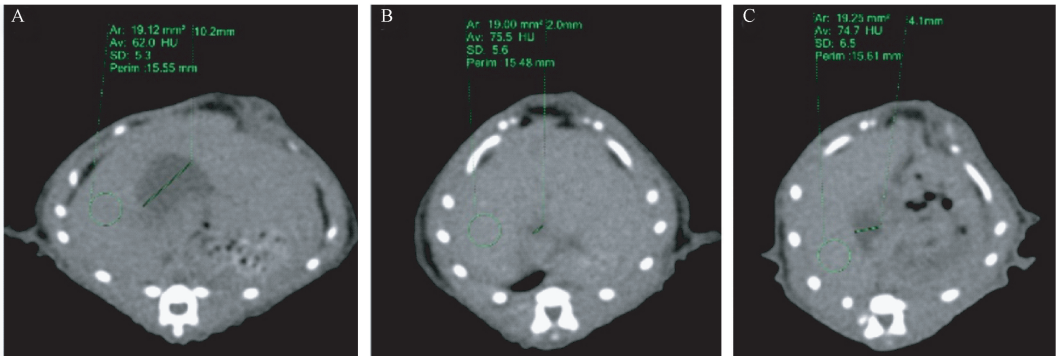


图 4 三种术式大鼠胆汁淤积造模第 7 天的肝组织病理改变

Figure 4 The pathological changes in liver of three surgical models of cholestasis in rats at 7 days after surgery



注:A:传统法,可见肝外胆管明显扩张,肝密度降低,提示肝损伤;B:改良法,可见肝外胆管扩张,肝密度未见明显变化;C:电刀法,可见肝外胆管扩张,肝密度未见明显变化。

图 5 三种术式胆汁淤积模型造模第 7 天的 CT 表现

Note. A, Conventional method, showing obvious expansion of the bile duct and decreased liver density, indicating liver injury. B, Modified group, which shows expansion of extrahepatic bile duct and no significant change in liver density. C, Electrocoagulation group, which shows expansion of extrahepatic bile duct and no significant change in liver density.

Figure 5 The CT findings of three surgical models of cholestasis in rats at 7 days after surgery

表 2 三种大鼠胆汁淤积模型肝外胆管扩张情况及肝 CT 值变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of extrahepatic choledochal dilatation and CT value of liver in three models of cholestasis in rats

组别 Groups	n	肝外胆管内径(mm) Diameter of extrahepatic bile duct	肝 CT 值(Hu) Liver CT Value			
			0 d	7 d	t	P
传统组 Conventional group	4	9.7±1.7	75.9±2.1	61.7±3.6	5.181	0.014
改良组 Modified group	5	2.5±1.4*	76.5±2.8	75.2±2.0	-1.562	0.193
电刀组 Electrocoagulation group	5	4.2±0.8*#	75.5±4.8	75.2±5.5	-0.852	0.442

注:与传统组比较,* $P<0.05$;与改良组比较,# $P>0.05$ 。
Note. Compared with conventional group, * $P<0.05$. Compared with modified group, # $P>0.05$.

3 讨论

大鼠是动物实验常用的动物之一,常被用于各种研究^[8]以及人类疾病模型的建立^[9];由于物种的差异与相似性,是否能最大程度上模拟人类各种疾病的病程变化成为评价一个动物模型的重要因素之一。

人类肝外胆汁淤积疾病大多以肝外胆道发生狭窄所致,大致分为以下几个病因:①炎症性狭窄^[10-11](化脓性胆管炎、硬化性胆管炎、急性胆囊炎、十二指肠憩室炎、寄生虫等);②创伤性狭窄^[12-13](外伤性胆道狭窄、胆道手术损伤、吻合口狭窄、T管放置不当致狭窄、肝移植后胆管狭窄等);③胆管结石(原发性、继发性);④外压性狭窄(慢性胰腺炎、周围占位性病变致胆道狭窄);⑤先天性狭窄(先天性胆道闭锁、胆总管囊肿合并胆管狭窄);⑥肿瘤性狭窄^[14](胆管上皮细胞肿瘤、胆管间皮细胞肿瘤、胆管细胞癌等)。

三种胆汁淤积术式造模方式成功率都很高;传统组术式手术难度适中,需要彻底游离胆总管,对于部分刚刚接触动物手术的人来说,可能会游离过程可能会损伤周围的血管甚至胆管;改良组需要花费很多时间寻找到肝门区肝总管,笔者初次尝试后感觉该术式较为复杂,大批量的造模对于术者是个考验;电刀组术式较为简单,对于周围组织损伤小,但是电凝时间和胆管狭窄程度有关,需要术者不断练习,才能保证各模型鼠之间狭窄程度近似。

本研究中传统组一只大鼠手术切口可见淡黄色渗液漏出,术后第7天处死动物后,各组造模大鼠均未出现胆漏情况,我们推测该大鼠渗出的淡黄色液体可能是含有大量胆红素的腹水。胆漏是电凝胆总管造模较为常见的并发症,笔者结合文献^[15]和对该电凝造模如何避免胆漏的发生进行了如下总结:①电刀的档位:电刀一定要选在电凝档位,电切档位虽然也可以造成胆管的损伤,但是由于两个档位输出的能量频率不同,电切档位很容易造成胆漏。②功率的选择:笔者使用的功率为20 W,效果较为稳定,功率过大可能导致胆漏甚至胆管断裂。③控制电凝时间:笔者认为电凝1~2 s最佳,时间较短会造成电凝不充分,延长造模时间;时间过长则可能引起胆漏。④适当增加电刀与胆管的接触面积:笔者在进行造模时,使用了蚊式钳进行电热传导,增大了胆管与电刀之间的受热面积,增加

了时间上的容错率;根据术者习惯也可以选择面积较大的电刀刀头。

对比三种术式大鼠胆汁淤积模型可以看出传统组在一周左右出现了血清学肝酶明显上升、胆红素明显升高、肝CT值下降等一系列肝功能受损的表现,传统组在三组之中影像学及病理学检查胆管扩张也是最严重的,与其余两组比较有统计学差异($P < 0.05$);在术后由于该组1只大鼠死亡,印证了大多数文献报道该方法死亡率较高,安全性较低,不利于大鼠长期的实验研究,死亡的大鼠也浪费了实验的时间成本及资金成本^[16-18]。其余两组相对较为安全,也能有效的延长胆汁淤积病程;改良组能模拟疾病较为固定,能模拟人一侧肝管慢性炎性狭窄及肿瘤生长所导致的胆汁淤积,造成的肝损伤及胆汁淤积也是三组中最弱的(表1、表2),并且个体之间差异小,但是造模周期较其余两组长,且肝叶之间会产生差异;电刀组对于模拟人胆管慢性炎性狭窄及肿瘤所致狭窄要优于传统组,由于损伤的为胆总管,所以各肝叶病理变化基本一致,但是造模后各指标因术者对于胆管电热损伤不同而产生差异,导致造模后血清学变化个体差异较大(表1),但是影像学上胆管直径个体差异小(表2)。

本研究相对于其他手术造模研究来说,最大的优点在于引入了影像学,可以更加直观的观察到各组之间肝密度及胆管扩张程度,也为之后造模后进一步实验提供了无创的监测方法;本研究不足之处在于没有采用影像的方式动态的监测肝及胆管的变化,作为无创检查,优点在于可重复性,动态的监测三种术式的影像变化会使得本研究更加直观、全面。

综上所述,传统组(胆总管结扎)适用于模拟人胆管急性狭窄,且短期内会造成影像学肝损伤及胆汁淤积表现,不适用于慢性胆管狭窄的研究;改良组(肝总管缝扎)造模稳定,个体差异小,适用于模拟人一侧肝管的急性狭窄,有效的延长了病程,但是肝叶之间差异较大;电刀组(胆总管电凝)作为传统法的改良,既能延长胆汁淤积病程,有利于动态观察病程发展,又能保持肝叶之间病理变化的一致性,病程发展也更类似于人胆管慢性狭窄。

总体上,本研究较为全面和系统分析和对比了三种胆汁淤积造模术式的优缺点,有助于胆汁淤积相关诊断和治疗研究选择合适的动物建模方法。

参考文献:

- [1] 李飞, 陆伦根. 胆汁淤积和黄疸的诊断与鉴别诊断 [J]. 内科理论与实践, 2018, 13(6): 385-387.
- [2] 杜丽娜, 杨燕. 胆汁淤积动物模型的构建及应用前景 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 444-447.
- [3] Dietrich CG, Ottenhoff R, De Waart DR, et al. Role of MRP2 and GSH in intrahepatic cycling of toxins [J]. Toxicology, 2001, 167(1): 73-81.
- [4] Kodali P, Wu P, Lahiji PA, et al. ANIT toxicity toward mouse hepatocytes *in vivo* is mediated primarily by neutrophils via CD18 [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 291(2): G355-G363.
- [5] 张慧, 卞兆连, 王绮夏, 等. 胆汁淤积小鼠模型的探讨 [J]. 肝脏, 2015, 20(3): 218-222.
- [6] Geerts AM, Vanheule E, Praet M, et al. Comparison of three research models of portal hypertension in mice: macroscopic, histological and portal pressure evaluation [J]. Int J Exp Pathol, 2008, 89(4): 251-263.
- [7] Krstulović B, Van Damme, Desmet VJ. Comparative histochemical study of rat liver in bile-duct ligation and in alpha-naphthyl isothiocyanate (ANIT) intoxication [J]. Am J Pathol, 1968, 52(2): 423-436.
- [8] 黄树武, 闵凡贵, 王静, 等. 常见 SPF 级小鼠和大鼠肠道菌群多样性研究 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(2): 229-235.
- [9] 韦武, 郭红星. 大鼠肝癌模型建立的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 119-123.
- [10] Walter D, Hartmann S, Herrmann E, et al. Eosinophilic cholangitis is a potentially underdiagnosed etiology in indeterminate biliary stricture [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(6): 1044-1050.
- [11] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Incidence and risk factors of cholangitis after hepaticojunostomy [J]. J Gastrointest Surg, 2018, 22(4): 676-683.
- [12] Parlak E, Disibeyaz S, Ödemiş B, et al. Endoscopic treatment of patients with bile duct stricture after cholecystectomy: factors predicting recurrence in the long term [J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(6): 1778-1786.
- [13] Powerski M, Penzlin S, Hass P, et al. Biliary duct stenosis after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy of central and hilar liver tumors: A systematic analysis of 102 cases [J]. Strahlenther Onkol, 2019, 195(3): 265-273.
- [14] Mortelet KJ, Wiesner W, Cantisani V, et al. Usual and unusual causes of extrahepatic cholestasis: assessment with magnetic resonance cholangiography and fast MRI [J]. Abdom Imaging, 2004, 29(1): 87-99.
- [15] 邹一平, 黄辉, 王瑞官, 等. 单极电凝对胆管热损伤组织病理学改变的实验研究 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(12): 831-833.
- [16] 宣佶, 田耀洲, 曹鹏, 等. 胆汁淤积性肝硬化大鼠模型的改良 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(4): 57-61.
- [17] 肖绪华, 赵永忠, 曹杰. 荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠转化生长因子及核因子 κ B 表达的影响 [J]. 华夏医学, 2019, 32(3): 11-15.
- [18] 秦冬梅, 赵文惠, 胡利萍, 等. 胆总管结扎术造大鼠肝纤维化模型的研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 803-805.

[收稿日期]2020-02-28